



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Patentschrift**
(10) DE 196 31 421 C 2

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 L 15/42

A 61 F 13/538

A 61 F 13/00

- (21) Aktenzeichen: 196 31 421.6-45
(22) Anmeldetag: 6. 8. 1996
(43) Offenlegungstag: 12. 2. 1998
(45) Veröffentlichungstag der Patenterteilung: 18. 7. 2002

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

(73) Patentinhaber:

Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

(72) Erfinder:

Knieler, Roland, Dr., 22529 Hamburg, DE; Wolff, Axel v., 21447 Handorf, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

DE	36 35 453 A1
DE	32 28 851 A1
DE	31 11 336 A1
DE	30 35 037 A1
DE	30 33 606 A1
AT-E	52 415 B
= EP	02 40 097
GB	2 22 150 A
US	53 22 695
US	51 47 338
US	49 90 144
EP	06 91 113 A1
EP	04 75 807 A2
EP	03 28 421 A2
EP	02 55 248 A2
EP	01 36 900 A2
WO	89 02 754 A1
WO	93 25 736
WO	80 01 041

(54) Antimikrobielle Wundauflagen

(57) Wundauflage, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einem hydrophoben, bakterienadsorbierenden Material besteht, das in Form eines Gewebes, Gewirkes, Netzes, Vlieses, Schaumstoffs oder einer Folie vorliegt, an die der antimikrobielle Wirkstoff kovalent gebunden ist, so daß der antimikrobiellen Wirkstoff nicht in die Wunde abgegeben wird, Bakterien aus der Wundflüssigkeit adsorbiert werden und die abgetöteten Bakterien zusammen mit der Wundauflage entfernt werden.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Wundauflagen, die zur Behandlung infizierter Wunden oder zum vorbeugenden Schutz vor Wundinfektionen eingesetzt werden können.

[0002] Die antimikrobielle Behandlung von Wunden oder die vorbeugende Behandlung von Wunden zum Schutz vor Infektionen durch Mikroorganismen ist seit langem bekannt. Beispielsweise sei hier die Anwendung von Oxidantien (z. B. Jodtinktur) oder Antiseptika (z. B. Salben mit Silbersulfadiazin) genannt. Wenn Oxidantien oder andere antimikrobielle Wirkstoffe in Reinstform, in Lösung, als Salbe oder in einer anderen Darreichungsform eingesetzt werden, ist der Wirkungsmechanismus immer vergleichbar. Mikroorganismen wie Bakterien werden zwar sicher abgetötet. Es bleiben jedoch eine Reihe von Nachteilen zu nennen: Abgestorbene Bakterien verbleiben in der Wunde.

[0003] Wunden können nach der Applikation nicht sicher vom Wirkstoff gereinigt werden, da er sich in der ganzen Wunde verteilt.

[0004] Und schließlich können diese Wirkstoffe, wenn sie sich frei in der Wunde befinden, auch Zellen und Substanzen, die die Wundheilung fördern, in der Wundflüssigkeit angreifen und zerstören (z. B. Schädigung heilungsfördernder Eiweißstoffe durch Oxidationsmittel).

[0005] Ein nächster Schritt in der Wundversorgung war die Abdeckung von Wunden mit antimikrobiell ausgerüsteten Wundauflagen. Diese Wundauflagen können zum Beispiel durch Behandlung von Trägern wie Geweben, Vliesten, Mull usw. mit Wirkstoffen hergestellt werden. Durch Abdecken von Wunden mit diesen Produkten, die den Wirkstoff nicht abgeben, wird in der Regel aber nur eine Schutzfunktion erreicht. Die Wundauflage bildet lediglich eine Barriere für Mikroorganismen, die am Eindringen in die Wunde von außen gehindert werden, indem sie bei Kontakt mit dem Produkt abgetötet werden. Die Wirkung in der Wunde ist dabei zu vernachlässigen. Es kann also nicht von der Behandlung einer infizierten Wunde gesprochen werden.

[0006] Wird der Wirkstoff von antimikrobiell ausgerüsteten Wundauflagen in die Wunde abgegeben, so treten die gleichen Nachteile wie bei Applikation in Reinstform, als Lösung, als Salbe oder in einer anderen Darreichungsform auf. D. h., die Bakterien verbleiben in der Wunde, es ist keine sichere Wundreinigung möglich und es können Störerfolge auftreten.

[0007] Neben den beiden oben diskutierten und am weitesten verbreiteten Behandlungsmethoden, nämlich der Applikation von antimikrobiellen Zubereitungen und der Verwendung imprägnierter Wundversorgungsmaterialien, wird auch der Einsatz von hydrophobierten Trägermaterialien beschrieben (EP-B 021 230, EP-B 162 026, EP-A 296 441). In einem hydrophilen Milieu (Wasser, Salzlösung, Wundflüssigkeit) werden hier hydrophobe Bakterien von einer Wundauflage adsorbiert, die durch einen aufwendigen chemischen Prozeß hydrophobiert wurde. Die Bakterien werden dann durch Entfernen der Wundauflage der Wunde entzogen. Entscheidender Nachteil ist dabei, daß im Gegensatz zu den oben aufgeführten, gängigen Behandlungsmethoden Bakterien und Mikroorganismen nicht abgetötet werden. Dieser Nachteil wird noch verstärkt, wenn die behandelte Wunde austrocknet. Dies bedeutet den Verlust des hydrophilen Milieus, das entscheidend zur Wechselwirkung zwischen Wundauflage und Bakterien beiträgt. Die nicht abgetöteten Bakterien und Mikroorganismen lösen sich von der Wundauflage und fallen zurück ins Wundbett.

[0008] Aus der DE-OS 36 35 453 sind Klebefolien bekannt, die mit einem antibakteriell wirksamen Chinoloncar-

bonsäurederivat imprägniert sind. Kennzeichnend ist, daß der Wirkstoff in die Wundflüssigkeit freigegeben wird.

[0009] Die DE-OS 32 28 851 beschreibt einen antimikrobiell wirkende, Metallionen abgebende Substanz enthaltenden Wundverband.

[0010] Die DE-OS 31 11 336 offenbart ein Verbandmaterial mit einer mit Wunden nicht verklebenden Wundabdeckschicht, die im wesentlichen aus PTFE besteht. In einer vorteilhaften Ausführungsform ist die Wundabdeckschicht mit einer Schicht aus saugfähigem Material hinterlegt. In die Wundabdeckschicht und in die Schicht aus saugfähigem Material können u. a. bakterizide Substanzen eingebracht sein, ohne daß irgendein Hinweis gegeben wird, wie dieses "Einbringen" auszustalten ist.

[0011] Die DE-OS 30 35 037 beschreibt eine Wundauflage aus hydrophoben Fasern, die wenigstens teilweise als Mantelfasern mit einem offenzporig geschäumten Mantel und einem ungeschäumten Faserkern ausgeführt sind, wobei die Poren des Mantels mit einer die Wundheilung fördern den Substanz gefüllt sind, die in die Wunde abgegeben werden.

[0012] Der DE-OS 30 33 606 liegt ein Wundverband zu grunde, der aus einem als Gewebe oder Vlies ausgestalteten Trägermaterial besteht, auf das eine antimikrobielle Zubereitung, insbesondere Salbe oder Creme, aufgebracht ist.

[0013] Die EP 0 691 113 A1 beschreibt eine mehrschichtige Wundauflage, die aus einem elastischen hydrophilen Schaum besteht, wobei der Schaum auf der Außenseite bevorzugt einen geschlossenzelligen Polyurethanschaum und auf der Wundseite bevorzugt einen feuchtigkeitsdurchlässigen verdichteten Polyurethanschaum aufweist. Alle Schichten können u. a. mit antiseptischen Substanzen imprägniert sein. Der antiseptische Inhaltsstoff kann mit der Wundauflage verbunden sein, und zwar in Form einer Lösung, Creme oder Paste, die auf die Wundauflage aufgetragen wird oder als Pulver in den Schaumschichten.

[0014] In der EP 0 475 807 A2 ist eine weitere Wundauflage offenbart, deren Trägerschicht hydrophil ist, wobei die Trägerschicht mit einer zweiten Schicht abgedeckt ist, die feuchtigkeitsdurchlässig ist. Eine oder beide Schichten können einen antimikrobiellen Wirkstoff enthalten.

[0015] Aus der EP 0 328 421 A2 sind eine Mischung zur Vermeidung von Infektionen sowie ein Verfahren zur Beschichtung der Mischung auf medizinische Geräte und Oberflächen bekannt. Die Mischung besteht aus zumindest einem matrixbildenden Polymer und antimikrobiellen Wirkstoffen, wobei die Mischung u. a. bei der Beschichtung von Wundauflagen Verwendung findet. Ein Merkmal der Mischung besteht darin, daß die Wirkstoffe freigegeben werden.

[0016] Die EP 0 255 248 A2 beschreibt eine Wundauflage, die mit einem Film eines Silbersalzes entweder durch Aufdampfen im Vakuum oder durch Sputtern überzogen ist. Es handelt sich also um eine reine Behandlung der Oberfläche der Wundauflage.

[0017] In der EP 0 136 900 A2 werden OP-Abdecktücher beziehungsweise Tücher zum vorübergehenden Bedecken von chirurgischen Werkzeugen offenbart. Wundabdeckungen finden keine Erwähnung.

[0018] Aus der WO 89/02754 ist eine Wundauflage bekannt, die zwar einen biologisch aktiven Wirkstoff enthält, der aber kontrolliert in die Wunde abgegeben wird. Die WO 80/01041 zeigt einen einseitig mit einem Kleber be-

schichteten Träger, der wasserun- beziehungsweise dampf- durchlässig ist und der als Wundabdeckmaterial Verwendung finden kann. Des weiteren ist in dem Kleber ein antibakterieller Wirkstoff verteilt.

[0019] Die GB 22 02 150 beschreibt kein Wundabdeckmaterial im klassischen Sinne, vielmehr ist hier Vorrichtung zur Fixierung einer Kanüle gezeigt. Die Vorrichtung besteht im wesentlichen aus einem Trägermaterial, das einseitig selbstklebend beschichtet ist. In einer vorteilhaften Ausführungsform ist in dem Kleber ein antimikrobieller Wirkstoff verteilt.

[0020] In der US 5,322,695 wird ein Wundabdeckmaterial offenbart, das von einem Laminat gebildet wird. Das Laminat setzt sich dabei aus mehreren Schichten zusammen, und zwar einer Trägerschicht, einer auf die Trägerschicht aufgebrachten Reservoirschicht sowie einen auf die Reservoirschicht beschichteten Kleber. Die Reservoirschicht enthält einen medizinisch wirksamen Stoff, der aber kontrolliert abgegeben wird.

[0021] In der US 5,147,338 wird eine weitere Wundabdeckung gezeigt, die ebenfalls von einem Laminat gebildet wird. Auf einem Netz ist eine hydrophile Schaumschicht aufgebracht, die wiederum mit einem wasserdampfdurchlässigen Film abgedeckt ist. Der antimikrobielle Wirkstoff soll in die Wundflüssigkeit abgegeben werden.

[0022] Die US 4,990,144 kennzeichnet eine Wundauflage, die eine Wirkstoff enthält, der in die Wunde freigegeben wird.

[0023] Die Faser beziehungsweise der Film, die in der WO 93/25735 dargelegt werden, bestehen aus einer Copolymer-Matrix, wobei in der Copolymer-Matrix ein Wirkstoff vorhanden ist, u. a. auch ein bakterizider. Der Wirkstoff wird freigesetzt.

[0024] Aufgabe der Erfindung war es deshalb, eine Wundauflage zu entwickeln, welche die Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist und eine verbesserte Behandlung infizierter Wunden und/oder Schutz vor Infektionen ermöglicht. Gelöst wird diese Aufgabe durch eine Wundauflage gemäß Anspruch 1.

[0025] Durch die erfindungsgemäße Kombination eines hydrophoben und damit bakterienadsorbierenden Materials und eines antimikrobiellen Wirkstoffs, der nicht in die Wunde abgegeben wird, wird ein neuer Wirkmechanismus mit synergetischem Effekt erzielt.

[0026] Die Wundauflage dient als Barriere für Mikroorganismen und sie adsorbiert die Bakterien aus der Wundflüssigkeit. Nach der Adsorption werden diese an der Wundauflage abgetötet und mit dem Entfernen der Auflage werden die abgetöteten Bakterien und unverbrauchter Wirkstoff ebenfalls entfernt. Sie stören damit nicht mehr den Heilungsverlauf.

[0027] Geeignete bakterienadsorbierende, hydrophobe Materialien können synthetische oder natürliche oder chemisch modifizierte natürliche Polymere sein wie Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyamid, Polyester, Polyvinylchlorid, Polytetrafluorethylen oder durch kovalente Verknüpfung hydrophiler Substanzen mit hydrophoben Gruppen hergestellte Polymere sein, beispielsweise gemäß EP-B 21 230. Die bakterienadsorbierenden Eigenschaften hydrophober Materialien sind bekannt (vgl. D. F. Gerson et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 602 (1980, 506–510); Y. Fujioka-Hirai, et al., *J. of Biochemical Materials Research*, Vol. 21, 913–20 (1987); S. Hjerten et al., *J. of Chromatography* 101 (1974), 281–288; M. Fletcher et al., *Appl. and Environmental Microbiology*, Jan. 1979, 67–72). Die hydrophoben Eigenschaften sind auch einfach durch einen Wassertest fest nachzuweisen, bei dem das Wasser vom Material abperlt.

[0028] Geeignete antimikrobielle Wirkstoffe, unter denen in erster Linie an sich bekannte Substanzen zu verstehen sind, wie z. B. Chlorhexidin oder Phenolderivate wie Thymol und Eugenol oder die in der DE-PS 32 15 134 benannten Chlorphenole oder Chlordiphenylether, zeichnen sich dadurch aus, daß sie fest an der Wundauflage haften, an oder in dieser auf die Mikroorganismen einwirken und nicht oder zumindest nicht merklich in die Wunde abgegeben werden. Dies kann durch physikalische Ein- oder Anlagerung an geeignete Träger erfolgen, z. B. Einlagerung hydrophober Wirkstoffe in hydrophobe Trägermaterialien, oder erfindungsgemäß durch kovalente Bindung an diese. Die Wirkstoff/Träger-Systeme sollen sich dadurch auszeichnen, daß auch bei mehreren Extraktionen mit wäßrigen Lösungen oder Wundflüssigkeit ihre antimikrobielle Wirksamkeit erhalten bleibt. Die Wundauflagen sollten den antimikrobiellen Wirkstoff in einer Menge von mindestens 0,001 Gew.-% enthalten, um eine ausreichende Wirksamkeit zu erzielen. Bevorzugt sind es 0,1–10%, besonders bevorzugt 0,1–2 Gew.-%.

[0029] Obwohl die antimikrobiellen Wirkstoffe fest an der Wundauflage haften, sollten sie jedoch dennoch nicht toxisch oder hautreizend sein, um jegliche negative Wirkung beim Patienten auszuschließen.

[0030] Die erfindungsgemäßen Wundauflagen, welche in der Regel als mehr oder weniger dünne Flächengebilde ausgestaltet sind, bestehen aus einem hydrophoben Material in Form eines Gewebes, Gewirkes, Netzes, Vlieses, Schaumstoffss oder einer Folie, an die der antimikrobielle Wirkstoff kovalent gebunden ist.

[0031] In einer weiteren Ausführungsform können sie aus einem Vlies, Gewebe, Gewirke oder Netz mit einerseits hydrophoben Fasern oder Fäden und andererseits den Wirkstoff enthaltenden Faser oder Fäden bestehen. Sie können auch aus gemischten Fäden, die aus hydrophoben Fasern und antimikrobiell wirksamen Fasern bestehen, aufgebaut sein.

[0032] Wichtig ist dabei, daß die Wundauflagen insgesamt einen deutlich hydrophoben Charakter aufweisen.

[0033] In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei den antimikrobiellen Fasern um Acetatafasern, welche besonders bevorzugt ein chloriertes Phenoxy-Bakterizid enthalten. Derartige Fasern sind als MICROSAFE-Fasern auf dem Markt erhältlich.

[0034] Eine weitere Möglichkeit des Aufbaus der Wundauflage besteht darin, daß die hydrophoben Fasern durch ein Bindemittel verbunden sind, welches das antimikrobielle Mittel enthält.

[0035] Die Wundauflagen sollten luft- und wasserdampfdurchlässig sein. Da sie an sich jedoch im wesentlichen kein Wundsekret aufnehmen können, kann es sich als vorteilhaft erweisen, sie beispielsweise durch eine Lochung stärker durchlässig zu machen und dann mit einer saugenden Schicht zu hinterlegen. Bei Wunden, die nicht austrocknen dürfen, können sogenannte hydroaktive Wundverbände oder Wundverbände auf Hydrogelbasis über der durchlässigen Wundauflage angebracht werden.

[0036] Zur Fixierung der Auflagen können diese beispielsweise auch auf der wundabgewandten Seite mit einem überstehenden, selbstklebend ausgerüsteten Trägermaterial verbunden sein. Die wundzugewandte Seite wird dann üblicherweise mit einer Schuttabdeckung z. B. aus silikonisiertem Papier versehen.

[0037] Je nach vorgesehenem Verwendungszweck werden die erfindungsgemäßen antimikrobiellen Wundauflagen – gegebenenfalls wie beschrieben mit anderen Materialien kombiniert – in die gewünschten Formate geschnitten oder gestanzt, eingesiegelt und sterilisiert.

[0038] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung beispielsweise erläutern.

Beispiel 1

[0039] Aus einem Faden, der zu 80% aus Polyesterfasern und zu 20% aus Microsafe AM®-Fasern zusammengesetzt ist, wird ein Gewirke hergestellt (ein Trikot-Kettengewirke mit einem Flächengewicht von 170 g/m²). Das Gewirke wird sterilisiert und als Wundauflage unter einem hydroaktiven Wundverband (beispielsweise gemäß WO 94/07935) eingesetzt. 10

Beispiel 2

[0040] Polypropylenfasern werden mit Microsafe AM®-Fasern der Fa. Hoechst Celanese zu einem Vlies verfestigt (Dicke 0,5 mm, 50 g/m², 90 Gew.-% Polypropylenfasern, 10 Gew.-% Microsafe AM®-Fasern). Das Vlies wird mit einer handelsüblichen Fixierung als Wundauflage verwendet. 15 20

Beispiel 3

[0041] Mit einem Dispersionsgießverfahren wird eine hydrophobe Polyurethanfolie auf Basis eines aliphatischen Polyesterurethans hergestellt (Dicke 80 µm). Durch Zusatz einer entsprechenden Menge Thymol (2-Isopropyl-5-methylphenol) zur wässrigen Dispersion enthält die Folie 0,1 Gew.-% Thymol. Die Folie wird perforiert (Durchmesser der Löcher: 1 mm, perforierte Fläche 15%). Die Folie wird anschließend sterilisiert und als Wundauflage unter einem hydroaktiven Wundverband eingesetzt. 25 30

Patentansprüche

35

1. Wundauflage, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie aus einem hydrophoben, bakterienadsorbierenden Material besteht, das in Form eines Gewebes, Gewirkes, Netzes, Vlieses, Schaumstoffs oder einer Folie vorliegt, an die die antimikrobielle Wirkstoff kovalent gebunden ist, so daß der antimikrobiellen Wirkstoff nicht in die Wunde abgegeben wird, Bakterien aus der Wundflüssigkeit adsorbiert werden und die abgetöteten Bakterien zusammen mit der Wundauflage entfernt werden. 40
2. Wundauflage nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einem Vlies, Gewebe, Gewirke oder Netz aus hydrophoben Fasern oder Fäden und den antimikrobiellen Wirkstoff enthaltenden Fasern oder Fäden besteht. 45
3. Wundauflage nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einem Vlies, Gewebe, Gewirke oder Netz besteht mit gemischten Fäden aus hydrophoben Fasern und den antimikrobiellen Wirkstoff enthaltenden Fasern. 50
4. Wundauflage nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die den antimikrobiellen Wirkstoff enthaltenden Fasern oder Fäden Acetatfasern oder -fäden sind. 55
5. Wundauflage nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie wasserdurchlässig ist. 60
6. Wundauflage nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit einer saugenden Auflage hinterlegt ist. 65
7. Wundauflage nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit einer feuchtigkeitsspendenden Auflage hinterlegt ist.

8. Wundauflage nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf der wundabgewandten Seite mit einem die Wundauflage überragenden selbstklebend ausgerüsteten Trägermaterial abgedeckt ist.